



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Symptomorientierte Notfalldiagnostik im Praxislabor

Risch, Lorenz ; Senn, Oliver

Abstract: Point of care testing (POCT) allows, among others, for efficient care of patients presenting with acute problems to primary care physicians. A combination of clinical information and laboratory results enables physicians to obtain posttest probabilities for the presence or absence of a specific disease. In order to rule in or rule out a disease, the physician has to know both the pretest probability for a disease in a patient as well as the analytical and diagnostic characteristics of the employed test. Pretest probability can be assessed by scores or by personal judgment of the experienced clinician. This article presents the basics of the Bayes theorem together with its clinical applications in acute scenarios in primary health care. These scenarios comprise the use of D-Dimer testing in ruling out venous thromboembolism, rapid testing of group A streptococci in the setting of acute pharyngitis, troponin testing in patients with thoracic pain, c-reactive protein (CRP) testing in patients presenting with acute cough and fever, as well as urine dipstick testing in suspected urinary tract infection. These examples illustrate, that risk stratification before conducting laboratory analysis is of utmost importance in order to obtain valid results for ruling in or ruling out diseases in POCT-settings.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000651>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-108562>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Risch, Lorenz; Senn, Oliver (2015). Symptomorientierte Notfalldiagnostik im Praxislabor. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 72(2):105-112.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000651>

¹Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, 3097 Liebefeld

² Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich, 8091 Zürich

Symptomorientierte Notfalldiagnostik im Praxislabor

***English title:* Symptom based approaches in point of care laboratory testing**

Lorenz Risch¹, Oliver Senn²

Korrespondenz

PD Dr.med. Lorenz Risch, MPH

Facharzt für Innere Medizin FMH

Facharzt für medizinische und chemische Labordiagnostik

Waldeggstrasse 37

3097 Liebefeld

lorenz.risch@risch.ch

Tel. 031 979 00 00 Fax 031 979 00 99

Zusammenfassung

Laborparameter des Praxislabors erlauben unter anderem. eine effiziente Versorgung von Patienten, welche sich mit akuten Problemen in der Grundversorgungspraxis melden. Mittels einer qualitätsgesicherten Analytik ist es möglich, zusammen mit klinischen Informationen das Risiko für das Vorhandensein einer Erkrankung (Vortestwahrscheinlichkeit) zu schätzen. Man muss dabei gleichsam die Charakteristika des eingesetzten Tests als auch die Vortestwahrscheinlichkeit eines Patienten kennen, um eine Erkrankung ein- oder auszuschliessen. Für die Schätzung der Vortestwahrscheinlichkeit ist die klinische Risikostratifizierung essentiell. Je nach Verdachtsdiagnose stehen zudem auch validierte Risiko-scores zur Verfügung. Im vorliegenden Artikel werden die Grundlagen des Bayes Theorem zusammen mit einer klinischen Anwendung in Notfallszenarien vorgestellt. Diese umfassen den Gebrauch von D-Dimer beim Ausschluss von thromboembolischen Erkrankungen, den Einsatz des Gruppe A Streptokokken-Schnelltests bei der akuten Pharyngitis, sowie die Wertigkeit der Troponin-Diagnostik beim Thoraxschmerz, des Entzündungsmarkers CRP bei Verdacht auf Pneumonie, und des Streifentests im Harn bei Verdacht auf Harnwegsinfekt. Diese Beispiele illustrieren, dass die Durchführung einer Risikostratifizierung von Patienten die Basis ist, um die Wertigkeit der im Praxislabor erhaltenen Resultate für den Nachweis und Ausschluss von Erkrankungen wirkungsvoll zu erhöhen.

1. Allgemeines

Das Praxislabor ermöglicht in der hausärztlichen Versorgung Notfalldiagnostik, symptom-basierte Abklärungen, Monitoring und Screening. Der vorliegende Artikel geht exemplarisch anhand häufig verwendeter Parameter auf Szenarien der Notfalldiagnostik ein, erläutert einen sinnvollen Einsatz und zeigt mögliche Fallstricke auf.

2. Vortestwahrscheinlichkeit und prädiktive Werte

Der diagnostische Prozess beruht im Wesentlichen darauf, dass die Wahrscheinlichkeit, mit welcher ein Testresultat eine Krankheit anzeigen oder ausschliessen kann, neben der Güte eines Tests entscheidend von der Klinik abhängig ist, mit welcher sich ein Patient präsentiert. Diese Zusammenhänge lassen sich anschaulich mittels dem Bayes-Theorem aufzeigen.[1] Die Gleichungen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, mit welchem mit einem Testresultat eine Krankheit ausgeschlossen oder nachgewiesen werden kann, abhängt von der Vortestwahrscheinlichkeit (Wahrscheinlichkeit, mit welcher eine Erkrankung vor Durchführung eines Tests vorhanden ist; synonym: Prävalenz in einem bestimmten Patientenkollektiv) sowie der Sensitivität und Spezifität des Tests. Die Vortestwahrscheinlichkeit kann basierend auf der klinischen Erfahrung eines Arztes klinisch eingeschätzt werden. Alternativ kann für einige Verdachtsdiagnosen die Vortestwahrscheinlichkeit mittels formalen Werkzeugen wie Risiko-scores erhoben werden.

Positiv prädiktiver Wert (PPV):

$$\text{PPV} = \frac{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität} \times 100}{\text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times \text{Sensitivität} + (100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times (100 - \text{Spezifität})}$$

Negativ prädiktiver Wert (NPV):

$$\text{NPV} = \frac{(100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times \text{Spezifität} \times 100}{(100 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit}) \times \text{Spezifität} + \text{Vortestwahrscheinlichkeit} \times (100 - \text{Sensitivität})}$$

Je höher die Vortestwahrscheinlichkeit, desto höher die Nachtestwahrscheinlichkeit. Je höher die Sensitivität, desto höher der negativ prädiktive Wert (=Wahrscheinlichkeit, mit welcher mit einem negativen Testresultat eine Krankheit ausgeschlossen werden kann) mit welchem der Ausschluss einer Erkrankung vorgenommen wird (englisch sogenanntes „rule

out“). Je höher die Spezifität, desto höher der positiv prädiktive Wert (=Wahrscheinlichkeit, mit welcher mit einem positiven Testresultat eine Krankheit nachgewiesen werden kann), mit welcher der Nachweis einer Erkrankung vorgenommen wird (englisch sogenanntes „rule in“).

Die Beziehung von Vortestwahrscheinlichkeit und prädiktiven Werten kann für einen Test mit gegebener Sensitivität und Spezifität gut illustriert werden. Abbildung 1 zeigt hier im Modell für einen Test mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 85% für alle möglichen Vortestwahrscheinlichkeiten von 0-100% die negativ prädiktiven und positiv prädiktiven Werte.[2] Es zeigt sich klar, dass nur bis zu Vortestwahrscheinlichkeiten bis zu 40% mit mindestens 95%iger Wahrscheinlichkeit eine Krankheit ausgeschlossen werden kann. Bei höheren Vortestwahrscheinlichkeiten nimmt die Aussagekraft des negativen Resultats bezüglich Ausschluss einer Erkrankung zunehmend ab. D.h., dass in solchen Situationen mit hohen Vortestwahrscheinlichkeiten das negative Resultat nicht sicher für einen Ausschluss verwendet werden kann (Zunahme der falsch negativen Befunde). Umgekehrt kann ein positiv-pathologische Ergebnis erst ab einer Vortestwahrscheinlichkeit von mehr als 75% mit über 95%iger Wahrscheinlichkeit die Präsenz einer Erkrankung anzeigen. Ist die Vortestwahrscheinlichkeit bei lediglich 15% dann kann ein positiv-pathologisches Resultat nur mit einer rund 50%igen Wahrscheinlichkeit die Erkrankung nachweisen. Dies entspricht denselben prädiktiven Eigenschaften wie sie der klassische Münzwurf hat. Diese Ausführungen zeigen klar, dass die Aussagekraft von Testresultaten nicht nur von den Testeigenschaften sondern entscheidend von der klinischen Präsentation eines Patienten abhängt. Vor dem geschilderten Hintergrund soll nun anhand häufiger Beispiele aus der ärztlichen Praxis Einsatz und Gebrauch von ärztlicher Notfalldiagnostik im Praxislabor (point of care testing; POCT) erläutert werden.

3. Klinische Probleme

Fallbeispiel akuter Beinschmerz

Bei einer 35 jährigen Frau treten bei einem seit 4 Tagen bestehenden grippalen Infekt mit vermehrter Bettlägerigkeit Schmerzen in der rechten Kniekehle und am rechten Unterschenkel auf. Die Familienanamnese ist bland. Der Status zeigt am Unterschenkel eine Umfangsdifferenz von 4cm sowie einen druckdolenten Venenstrang. Es sind keine Ödeme oder Kollateralvenen sichtbar. Für die Einschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit hat sich die Anwendung des Wells score bewährt (Tabelle 1).[3] Bei der vorliegenden Patientin lag nach positiver Beantwortung der Fragen 3,4 und 6 eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit vor. Ein D-Dimer Test wurde durchgeführt und zeigte ein negatives Resultat (400 µg/L; Referenz <500 µg/L). Der Schmerz wurde aufgrund des negativen D-Dimer Tests als unspezifischer

muskulärer Schmerz interpretiert und die Patientin symptomatisch mit NSAR behandelt. 7 Tage später meldet sich die Patientin mit Atembeschwerden erneut notfallmässig, wobei als Ursache der akuten Symptomatik eine Lungenembolie mit TVT rechts diagnostiziert und behandelt wird. Hier lag eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit vor (75-85%). Ein guter D-Dimer Test weist Sensitivitäten von rund 95% bei Spezifitäten von bis zu 62% auf.[2, 4] Das Einsetzen dieser Charakteristika in die Gleichung für die Berechnung des NPV zeigt, dass der NPV in der geschilderten klinischen Situation mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit bei 58-75% lag. Der D-Dimer Test ist somit kein verlässlicher Test zum Ausschluss einer TVT („rule out“) bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit, da eine Wahrscheinlichkeit für ein falsch negatives D-Dimer Resultat von 25%-42% besteht. Bei der Auswahl des in der Praxis eingesetzten D-Dimer Tests ist es wichtig, festzulegen, mit welcher Sicherheit man mindestens ein thromboembolisches Ereignis ausschliessen möchte. Im klinischen Alltag bedeutet eine niedrige (5%-10%) bis mittlere Vortestwahrscheinlichkeit (17%-33%) im Kontext eines negativen D-Dimer Tests ein sicheres „rule-out“ einer TVT mit einem NPV >98%, respektive NPV Werten zwischen 95%-98%.[5]

Fallbeispiel Thoraxschmerz und Anstrengungsdyspnoe bei 80 jährigem Patienten

Bei einem 80 jährigen Mann bestehen seit 3 Tagen atemabhängige, rechtsseitige Thoraxschmerzen. Zusätzlich bemerkt der Patient vermehrt Dyspnoe beim Treppensteigen. Es besteht keine Vorgeschichte eines Malignoms, einer Immobilisierung, von Beinschmerzen, und keine Hämoptoe. In der Vorgeschichte hatte der Mann vor 10 Jahren eine tiefe Beinvenenthrombose rechts nach längerer Flugreise. Eine D-Dimer Untersuchung ergibt ein Resultat von 700 µg/L (Referenz <500 µg/L). Die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie (LE) wird mittels Wells score ermittelt (Tabelle 2) und ist niedrig (positive Beantwortung Frage 5).[6] Beim Patienten wird eine Bildgebung durchgeführt und kein Hinweis auf eine Lungenembolie gefunden. Da die D-Dimer Werte im Alter ansteigen, stellt sich die Frage, ob bei diesem Patienten mittels einer altersadaptierten D-Dimer Konzentration ein sicheres „rule-out“ einer LE möglich gewesen wäre und damit auf eine Bildgebung hätte verzichtet werden können. Bei gesunden 80jhrigen werden in bis zu 90% der Flle D-Dimer Werte >500 µg/L gefunden.

Kürzlich erschienene Arbeiten haben untersucht ob die mit dem Alter ansteigenden D-Dimer Werte nicht eine Korrektur der Entscheidungsgrenzen für das Alter notwendig machen sollten und ob diese Korrektur dann auch sicher ist.[7, 8] In mehreren Kollektiven konnte gezeigt werden, dass eine altersadaptierte Anpassung

$$\text{Entscheidungsgrenze D-Dimer} = \text{Alter} \times 10 \text{ (in } \mu\text{g/L)}$$

bei Patienten >50 Jahren opportun ist. Es konnte zudem gezeigt werden, dass thromboembolische Ereignisse bei niedriger und mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit mit diesen altersadaptierten cut-offs bei >50 jährigen Patienten mit einem guten Test sicher ausgeschlossen werden können.[8] Beim geschilderten 80 jährigen Patienten hätte die Anwendung eines altersadaptierten cut-offs von 800 µg/L den sicheren Ausschluss einer Lungenembolie ermöglicht. Wichtig ist es, festzuhalten, dass es sich beim D-Dimer um einen rule-out Parameter für venös thromboembolische Ereignisse handelt. Die Ursachen erhöhter D-Dimer Werte sind vielfältig, was sich in der ungenügenden Spezifität des Tests zur Detektion venöser thromboembolischer Ereignisse manifestiert. Daher eignet sich der D-Dimer Test nicht für ein „rule-in“.

Fallbeispiel akute Pharyngitis

Ein 16 jähriger Junge beklagt seit 3 Tagen starke Hals- und Schluckschmerzen. Er verneint Husten. Die Familienanamnese ist bland. Im Status fallen vergrößerte anteriore Hals-Lymphknoten sowie gerötete Gaumenbögen auf. Die Tonsillen sind normal gross, es sind keine Beläge und kein Exsudat sichtbar. Die Körpertemperatur liegt bei 36.5°C, der Patient hatte nie Fieber. Eine Vortestwahrscheinlichkeit wird mittels dem Mclsaac score (synonym wird auch modifizierter Centor score verwendet) erhoben (Tabelle 3).[9-11] Diese Erhebung beantwortet die Fragen 2 und 3 positiv, was eine Vortestwahrscheinlichkeit von 17% bedeutet. Schnelltests für Gruppe A Streptokokken weisen eine Spezifität von 96% und eine Sensitivität von 86% auf.[12] Eingesetzt in die Gleichung bedeutet dies, dass eine Gruppe A Streptokokkenpharyngitis mit einer Wahrscheinlichkeit (NPV) von 97% ausgeschlossen werden kann. Dasselbe Resultat hätte bei 3 Punkten im Mclsaac score einen NPV von 93%, bei 4 oder 5 Punkten einen NPV von 87% ergeben. Bei hohem Druck für diagnostische Informationen wäre im letzten Fall allenfalls die wesentlich sensitivere bakteriologische Kultur in Betracht zu ziehen, welche allerdings aufgrund ihrer Latenz für die rasche therapeutische Entscheidung (Beginn einer Antibiotika Therapie) nur einen limitierten Nutzen hat.

Hätte der Patient mit derselben Anamnese ein positives Testergebnis gezeigt, dann hätte dies in einer deutlich höheren Nachtestwahrscheinlichkeit (PPV 81%) resultiert. Bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine Streptokokken A Pharyngitis (ca. 35% entsprechend einem Mclsaac score von 3 Punkten) wäre der PPV bei positivem Resultat entsprechend höher (92%). Ein positiver Schnelltest bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (Mclsaac score 2-3 Punkte) macht somit bei entsprechenden klinischen Zeichen eine Streptokokken A Infektion wesentlich wahrscheinlicher und rechtfertigt den Beginn einer antibiotischen Behandlung. Wichtig ist es, sich vor Augen zu halten, dass sich bei sehr niedriger Vortestwahrscheinlichkeit (-1 oder 0 Punkte im Mclsaac score, entsprechend 1% Vortestwahr-

scheinlichkeit) die Testung nicht lohnt, da weder ein negatives (NPV 99.8%) noch ein positives Resultat (PPV 18%) einen wesentlichen diagnostische Zusatznutzen zum klinischen Zustandsbild bringt („Don't treat, don't test“). Im Fall einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Ausschluss einer Strepokokken A Pharyngitis sind alternative Ursachen wie z.B. Epstein Barr Virus Infektionen in Betracht zu ziehen.

Fallbeispiel akuter Thoraxschmerz

Eine 50 jährige Frau beklagt atemunabhängige gleichbleibende Thoraxschmerzen seit 30 Stunden, nicht ausstrahlend. Sie weist keine Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit auf (Rauchen, Lipide, Hypertonie, Diabetes, BMI, Familienanamnese). Während der vergangenen Woche hat sie keine Medikamente zu sich genommen. Ein 12-Kanal EKG zeigt keine Auffälligkeiten. Basierend auf diesen Angaben beträgt das Risiko der Patientin in den nächsten 30 Tagen ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden 4.7% (Tabelle 4).[13] Ein zusätzlich in der Praxis durchgeführter Troponin-Test weist einen nicht messbaren Wert auf. Diese Befundkonstellation weist, wie in Legende zu Tabelle 4 ersichtlich, einen NPV von 97.1% auf. D.h. dass das Risiko für die Patientin, während der folgenden 30 Tage einen Herzinfarkt zu erleiden oder zu sterben bei 2.9% liegt. Ist die Vortestwahrscheinlichkeit allerdings grösser, so wird der NPV Werte annehmen, welche für die Patienten wohl unannehmbar sind. Je nach (Sicherheits)-Ansprüchen kann auch ein NPV von 97.1% schon zu tief sein.

Nebst der klinischen Risikoeinschätzung ist der zeitliche Verlauf der Thoraxschmerzen bei der Beurteilung von Troponin Resultaten sehr wichtig, da die Sensitivität der verfügbaren Troponin POC-Tests für die Praxis ungenügend ist für ein sicheres „rule-out“ eines Akuten Koronarsyndroms (ACS) bei früher Präsentation .[14] Ein mit ausreichender Sicherheit erfolgender Ausschluss eines kardialen Ereignisses, welches weniger als 12 Stunden aufgetreten ist, ist nur mittels hoch sensitiven Tests möglich, welche die 99. Perzentile in der Normalbevölkerung mit einem Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$ messen können.[15-18] Die aktuell verfügbaren POCT-Testformate sind dafür nicht in der Lage.[19] Abschliessend erscheint der Einsatz eines POCT-Troponin Tests für den Ausschluss (rule out) eines akuten myokardialen Ereignisses nur in Situationen geeignet, in dem sich Patienten mit einer sehr niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit nach mindestens 12 Stunden andauernde Schmerzen präsentieren. Andernfalls besteht das Risiko, ein bestehendes akutes Koronarsyndrom zu übersehen.[20] Bei höherer Vortestwahrscheinlichkeit oder kürzerer Zeit seit Symptombeginn sollte eine notfallmässige Zuweisung eines Patienten in ein Zentrum in Erwägung gezogen werden. Mittels POCT-Testung erhaltene messbare Troponin-Resultate sind ausreichend spezifisch und für den Einschluss der Diagnose akutes Koronarsyndrom geeignet.[14]

Fallbeispiel Husten und Ausschluss Pneumonie

Ein 55-jähriger Mann beklagt sich über Husten ohne Atemnot seit 3 Tagen, seit gestern fühlt er sich in der Verrichtung der täglichen Arbeit eingeschränkt und etwas fiebrig. Die Fiebermessung ergab 37.3°C, der Puls liegt bei 80/Minute. Die Lungenauskultation war unauffällig. In der persönlichen Anamnese ist keine vorbestehende Lungenerkrankung oder Immunsuppression fassbar. Eine im Praxislabor durchgeführte Messung des CRP ergab einen Wert von 25 g/L. Bei klinischen Zeichen einer unteren Luftwegsinfektion steht der rasche und sichere Ausschluss einer Pneumonie im Vordergrund, da hier im Gegensatz zu einer meist viral bedingten Bronchitis eine antibiotische Therapie indiziert ist. Bei obigem Fallbeispiel ergab der gemäss Tabelle 5 erhobene Score ein niedriges Risiko (0.7%) [21] für die Präsenz einer Pneumonie, so dass der Patient ohne weitere Abklärungen und ohne Antibiotika lediglich symptomatisch versorgt wurde. Eine Nachfrage beim Patienten nach 14 Tagen ergab einen problemlosen Verlauf.

Eine ähnliche Risikostratifizierung basierend auf klinischen Daten und CRP Messung wurde bei einer hausärztlichen Patienten Population im Kanton Zürich untersucht.[22] Die Patienten mussten dort für einen Ausschluss einer Pneumonie folgende Kriterien aufweisen: seit mindestens 24 Stunden bestehender oder sich verschlechternder Husten und subjektives Fiebergefühl, keine Dyspnoe, keine tägliche Perzeption von erhöhter Temperatur seit Einsetzen des Hustens, keine laufenden Antibiotika, keine vorbekannte Lungenerkrankung, CRP <50 mg/L. Nur bei 1.8% der Patienten wurde damit eine Antibiotika-bedürftige Pneumonie verpasst. Die Patienten sind aufgrund einer Verschlechterung ohne weitere Folgen im Verlauf mit Antibiotika versorgt worden.

Das Problem des Ausschluss' respektive des Nachweises einer Pneumonie kommt in der hausärztlichen Praxis häufig vor und ist relevant, da damit häufig auch ein inadäquater Einsatz von Antibiotika verbunden ist. Dieses Beispiel zeigt, dass bei klinischen Zeichen einer Infektion der unteren Luftwege der sichere Ausschluss einer Pneumonie dank zusätzlicher CRP Messung möglich ist. Hier ist beiträgend, dass die Pneumonie-Vortestwahrscheinlichkeit in der Hausarztpraxis relativ gering ist: nur rund 5% der Patienten mit den Leitsymptomen akuter Husten und Fiebrigkeit weist wirklich eine Pneumonie auf.[21] Der Einsatz der in Tabelle 5 gezeigten Regel ist zudem sehr effektiv, bei rund 20% aller Patienten kann eine Pneumonie mit einem NPV von 99.3%, bei weiteren rund 67% der Patienten mit einem NPV von 96.2% ausgeschlossen werden.[21] Bei der Interpretation von CRP Werten ist es wichtig, sich vor Augen zu halten, dass CRP erst mit einer Latenz von bis rund 24 Stunden ansteigt und bei perakut entwickelnden Entzündungen initial trotzdem normale CRP-Werte beobachtet werden können.

Fallbeispiel 35-jährige Frau mit Dysurie

Eine 35-jährige Frau meldet sich mit den seit 2 Tagen bestehenden Symptomen Dysurie, mit Harndrang und Pollakisurie. Sie hat weder Rückenschmerzen, Fieber, Schüttelfrost noch vaginalen Ausfluss. Es besteht keine Klopfdolenz der Nierenlogen. Sie hat im vergangenen Jahr schon 2 solche Episoden gehabt, welche mit Antibiotika gut kontrolliert werden konnten.

Wenn Frauen a.) Symptome wie Dysurie, Pollakisurie, Harndrang, oder Hämaturie haben, wenn b.) kein vaginaler Ausfluss oder keine vaginale Irritation vorliegt, und wenn c.) das Auftreten der Symptome plötzlich und schwer wahrgenommen wird, dann weist dies auf das Vorliegen eines Harnwegsinfektes hin.[23] Bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter kommt der Harnwegsinfekt mit einer Prävalenz von rund 5% vor.[24, 25] Frauen mit einem oben genannten Symptom einer Harnwegsinfektion haben eine über 50%ige Wahrscheinlichkeit, an einer bakteriellen Zystitis zu leiden. Kommen Dysurie und Pollakisurie in Kombination mit fehlendem Ausfluss vor, dann liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer bakteriellen Zystitis bei über 90%.[24] Hinweise auf das Vorliegen einer Pyelonephritis ergeben sich, wenn mindestens eines der folgenden Symptome vorliegt: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Schüttelfrost, Flankenschmerzen, Klopfdolenz der Nierenlogen, Nausea, Erbrechen, unabhängig davon, ob klinische Zeichen einer bakteriellen Zystitis vorliegen.[23] Bis auf die klopfdolenten Nierenlogen, welche im Status erhoben werden, können alle für die Diagnostik relevanten Informationen mit der Anamnese erhalten werden.[24]

Häufig wird im Rahmen einer Abklärung auf Harnwegsinfekt ein Streifentest durchgeführt. Streifentests mit ihren Feldern Leukozytenesterase und Nitrit haben lediglich eine Sensitivität von rund 75% bei einer Spezifität von 82%.[23] Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit für bakterielle Zystitis von rund 50% liegt der NPV für negative Leukozyten und Nitrit-Testfelder bei rund 75%, der PPV für eines oder beide Testfelder bei rund 80%. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit für bakterielle Zystitis von 90% liegt der PPV bei rund 97%, der NPV bei rund 27%. Das heisst, dass ein negatives Teststreifenresultat einen anamnestisch auch nur mit einem Symptom auffallenden Harnwegsinfekt nicht sicher genug auszuschliessen vermag. Die bestätigenden Eigenschaften durch ein positives Resultat sind bei beiden Vortestwahrscheinlichkeiten nur mit einem beschränkten Gewinn an Nachtestwahrscheinlichkeit verbunden. Deshalb kann die Durchführung einer Teststreifenuntersuchung bei klaren Symptomen als fraglich angesehen werden, respektive kann die Behandlung ausschliesslich anhand der Anamnese erfolgen.[26] Bei typischen klinischen Zeichen und negativem Streifentest sollte insbesondere auch an spezifische Erreger wie Chlamydien gedacht werden. Umgekehrt gilt, dass eine asymptomatische Bakteriurie in der Regel nicht behandlungsbedürftig ist. Ausnahmen hierzu bilden Schwangerschaft, perioperativ bei urologischen Interventionen und Zustand nach Nierentransplantation.

Bei Harnwegsinfektionen stellt sich häufig die Frage, ob eine bakterielle Kultur angelegt werden soll. Dem Praxislabor steht hier die Möglichkeit der Anlage eines Urinults oder eines externen Auftrags für eine Bakteriologie zur Auswahl. Auch wenn infolge zunehmender Resistenzentwicklung manchmal auch die Anlage einer Urinkultur bei erstmaligem unkompliziertem Harnwegsinfekt diskutiert wird, liegt im Moment deren Domäne primär beim erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf.[26] Darunter fallen Indikationen wie Verdacht auf Pyelonephritis, vormalige Pyelonephritis, Symptompersistenz über 1 Woche, rezidivierende HWI, Antibiotikatherapie oder Hospitalisation in den vergangenen 3 Monaten, resistenter Keim in der Anamnese, Schwangerschaft, Fremdkörper wie Urethralstents, Immunsuppression, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, sowie eine urologische Anamnese.[26]

Neu sind Daten bekannt geworden, welche gezeigt haben, dass die Keimzahl $10^5/\text{ml}$ im Mittelstrahl (sogenannte Kass-Zahl) nicht mehr als relevant angesehen werden kann. Bei Frauen mit Symptomen einer Zystitis sind schon Keimzahlen von $10^2/\text{ml}$ relevant.[23, 26] Allerdings gilt dies nur für Gram negative Bakterien wie z.B. *E. coli* und *K. pneumoniae* sowie für *S. saprophyticus* als Vertreter der Gram positiven Bakterien. Enterokokken und Gruppe B Streptokokken sind v.a. als Kontaminanten anzusehen, unabhängig von der Keimzahl.[27] Beim Urinkult oder im spezialisierten Labor werden Keimzahlen $<10^4/\text{ml}$ im Mittelstrahlurin oftmals noch mit „kein Wachstum“ beurteilt. Dies ist v.a. bei symptomatischen Frauen mit Vorsicht zu genießen, da bei diesen analog zum Streifentest ein HWI mit einer negativen Kultur nicht ausgeschlossen werden kann.

4. Schlussfolgerungen

Das Praxislabor leistet bei notfallmässigen Konsultationen in der Grundversorger-praxis wertvolle Dienste. Dabei kann mittels Ausschluss eines potentiell gefährlichen Krankheitsverdachts z.B. auf weitere Abklärungen oder Antibiotikagabe verzichtet werden. Dies spart Zeit, Aufwand und Ressourcen. Andererseits können aber auch wichtige Hinweise auf weiter zu treffende Massnahmen erhalten werden.

Bei der Interpretation von Laborresultaten ist es wichtig, sich das feine Zusammenspiel von Vortestwahrscheinlichkeit und prädiktiven Werten vor Augen zu halten. Hoch wahrscheinlich vorhandene Erkrankungen können mit negativen Laborresultaten meistens nicht ausgeschlossen werden. Gleichsam wenig mächtig sind pathologische Resultate, wenn es darum geht klinisch unwahrscheinlich vorhandene Erkrankungen nachzuweisen.

Damit aus den rasch verfügbaren Labor Tests die für die weitere Behandlung richtigen Schlüsse gezogen werden können ist eine klinische Einschätzung des Erkrankungsrisikos (Vortestwahrscheinlichkeit) eines jeden Patienten notwendig. Dafür stehen formalisierte Werkzeuge in Form von Scores, vor allem aber auch die klinische Einschätzung des Praktikers zur Verfügung. Zudem ist es wichtig, dass der Kliniker die analytischen und diagnostischen Charakteristika (Sensitivität/Spezifität) der im Praxislabor eingesetzten Tests kennt, da die Prädiktiven Werte eines Tests auch massgeblich davon abhängig sind. Durch die Kombination von Klinik und Laborergebnis wird die Wertigkeit der im Praxislabor erhaltenen Resultate für den Nachweis und Ausschluss von Erkrankungen wirkungsvoll erhöht.

English summary

Symptom based approaches in point of care laboratory testing

Point of care testing (POCT) allows, among others, for efficient care of patients presenting with acute problems to primary care physicians. A combination of clinical information and laboratory results enables physicians to obtain posttest probabilities for the presence or absence of a specific disease. In order to rule in or rule out a disease, the physician has to know both the pretest probability for a disease in a patient as well as the analytical and diagnostic characteristics of the employed test. Pretest probability can be assessed by scores or by personal judgment of the experienced clinician. This article presents the basics of the Bayes theorem together with its clinical applications in acute scenarios in primary health care. These scenarios comprise the use of D-Dimer testing in ruling out venous thromboembolism, rapid testing of group A streptococci in the setting of acute pharyngitis, troponin testing in patients with thoracic pain, c-reactive protein (CRP) testing in patients presenting with acute cough and fever, as well as urine dipstick testing in suspected urinary tract infection. These examples illustrate, that risk stratification before conducting laboratory analysis is of utmost importance in order to obtain valid results for ruling in or ruling out diseases in POCT-settings.

Literaturverzeichnis

- [1] Speich R. [Diagnostic process in internal medicine: decision analysis or intuition?]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1997; 127:1263-1279.
- [2] Risch L, Monn A, Luthy R, Honegger H, Huber AR. The predictive characteristics of D-dimer testing in outpatients with suspected venous thromboembolism: a Bayesian approach. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2004; 345:79-87.
- [3] Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama* 2006; 295:199-207.
- [4] Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJ, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. *Clinical chemistry* 2010; 56:1758-1766.
- [5] Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *Bmj* 2009; 339:b2990.
- [6] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 83:416-420.
- [7] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2013; 346:f2492.
- [8] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama* 2014; 311:1117-1124.
- [9] Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *Jama* 2000; 284:2912-2918.
- [10] McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *Jama* 2004; 291:1587-1595.
- [11] Wachtler H, Chenot JF, German Society of General P, Family M. [Guidelines for the management of sore throat from the German Society of General Practice and Family Medicine]. *Hno* 2011; 59:480-484.
- [12] Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid Diagnostic Tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 134:771-781.
- [13] McDonald MA, Holroyd B, Comeau A, Hervas-Malo M, Welsh RC. Clinical risk scoring beyond initial troponin values: results from a large, prospective, unselected acute chest pain population. *The Canadian journal of cardiology* 2007; 23:287-292.
- [14] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation:

The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011; 32:2999-3054.

[15] Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal* 2010; 31:2197-2204.

[16] Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European heart journal* 2012; 33:2252-2257.

[17] Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116:2634-2653.

[18] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine* 2009; 361:858-867.

[19] Amundson BE, Apple FS. Cardiac troponin assays: a review of quantitative point-of-care devices and their efficacy in the diagnosis of myocardial infarction. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2014.

[20] Tomonaga Y, Gutzwiller F, Luscher TF, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for acute coronary syndromes, heart failure and thromboembolic events in primary care: a cluster-randomised controlled trial. *BMC family practice* 2011; 12:12.

[21] van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *Bmj* 2013; 346:f2450.

[22] Held U, Steurer-Stey C, Huber F, Dallafior S, Steurer J. Diagnostic aid to rule out pneumonia in adults with cough and feeling of fever. A validation study in the primary care setting. *BMC infectious diseases* 2012; 12:355.

[23] Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *The New England journal of medicine* 2012; 366:1028-1037.

[24] Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *Jama* 2002; 287:2701-2710.

[25] Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *The American journal of medicine* 2002; 113 Suppl 1A:20S-28S.

[26] Tarr P, Baumann K, Wallnöfer A, et al. Akute Harnwegsinfektionen, Teil 1: HWI in der Praxis. *Schweiz Med Forum* 2013; 13:467-471.

[27] Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *The New England journal of medicine* 2013; 369:1883-1891.

- [28] Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2000; 26:643-656.
- [29] Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of medicine* 2002; 113:269-275.

Tabellen

	Symptom, Zeichen	Punkte
1	Malignom (aktiv oder < 6 Mte)	1
2	Lähmung, Gips	1
3	Bettlägerig (> 3 Tage), Chirurgie (< 12 Wochen)	1
4	Empfindlichkeit entlang Venenstrang	1
5	Ganzes Bein geschwollen	1
6	Wadenumfangsdifferenz > 3 cm	1
7	Eindrückbares Ödem nur am symptomatischen Bein	1
8	Oberflächliche Kollateralvenen	1
9	Andere Diagnose ebenso wahrscheinlich	-2

Tabelle 1. Wells score zur klinischen Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine tiefe Beinvenenthrombose. Bei 3 oder mehr Punkten liegt eine hohe (75-85%), bei 1-2 Punkten eine mittlere (17-33%), bei weniger als 1 Punkt eine geringe (5-10%) Vortestwahrscheinlichkeit vor.[28]

	Symptom, Zeichen	Punkte
1	Klinische Zeichen oder Symptome einer TVT (mindestens Schwellung eines Beines und Schmerzen bei der Palpation der tiefliegenden Venen)	3
2	Eine andere Diagnose ist weniger wahrscheinlicher als eine Lungenembolie	-3
3	Herzfrequenz > 100/min	1.5
4	Immobilisierung oder chirurgischer Eingriff in den vergangenen vier Wochen	1.5
5	Vorangegangene TVT / PE	1.5
6	Hämoptoe)	1
7	Tumorerkrankung (unter Therapie, nach Therapie innerhalb der letzten 6 Monate oder Palliativtherapie)	1

Tabelle 2. Wells score zur klinischen Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie. Bei 7 oder mehr Punkten liegt eine hohe (67-91%), bei 2-6 Punkten eine mittlere (38-40%), bei weniger als 2 Punkten eine geringe (5-13%) Vortestwahrscheinlichkeit vor. [29]

	Symptom, Zeichen	Punkte
--	------------------	--------

1	Fieber in Anamnese oder Temperatur >38°C	1
2	Fehlen von Husten Fehlen von Husten	1
3	Schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1
4	Tonsillenschwellung oder –exsudate	1
5	Alter <15 Jahre	1
6	Alter >45 Jahre)	-1

Tabelle 3. *Mclsaac score (auch modifizierter Centor score) zur klinischen Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine Streptokokkenpharyngitis mit Gruppe A Streptokokken bei Patienten >3 Jahren. Wahrscheinlichkeit bei -1 oder 0 Punkten ca. 1%, ca. 10% bei 1 Punkt, ca. 17% bei 2 Punkten, ca. 35% bei 3 Punkten und ca 50% bei 4 und 5 Punkten.[11]*

	Symptom, Zeichen	Punkte
1	Männliches Geschlecht	1
2	Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz	1
3	3 oder mehr Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung	1
4	Einnahme von Aspirin vor der notfallmässigen Konsultation	1
5	ST-Veränderungen im EKG	2

Tabelle 4. *Klinischer Risiko-score zur Vorhersage eines Ereignisses innerhalb der folgenden 30 Tage (Todesfall, Myokardinfarkt oder interventionelle Revaskularisation). Die Vor-testwahrscheinlichkeit liegt bei 4.7% (bei 0 Punkten), 9.9% (bei 1 Punkt), 22.9% (bei 2 Punkten), 32.3% (bei 3 Punkten), 64.3% (bei 4 oder mehr Punkten). Die Posttest-Wahrscheinlichkeit für mittels POCT gemessenem negativen Troponin-Wert für das Auftreten der Endpunkte liegt bei 2.7% bei 0 Punkten, 6.9% bei 1 Punkt, 18.6% bei 2 Punkten, 18.9% bei 3 Punkten und 42.9% bei 4 oder mehr Punkten. Beispiele für Risikofaktoren unter Punkt 3: Belastete Familienanamnese, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes, Rauchen).[13]*

	Symptom, Zeichen	Punkte
1	Absenz einer laufenden Nase	1
2	Kurzatmigkeit	1
3	Rasselgeräusche in der Auskultation	1
4	Vermindertes Vesikuläratmen	1
5	Erhöhter Puls (>100/min)	1
6	Fieber (Temperatur >37.8°C)	1
7	Erhöhtes CRP > 30 mg/L	1

Tabelle 5. *Klinik- und Laborbasierter Risiko-score zur Vorhersage einer Pneumonie bei ambulanten Patienten mit akutem Husten. Ein niedriger Score (0 Punkte) besitzt einen NPV von 99.3%, ein mittlerer Score (1-2 Punkte) hat einen NPV von 96.2%, während dem ein hoher score (3 und mehr Punkte) einen NPV von 81.8% besitzt.[21]*

Abbildungen

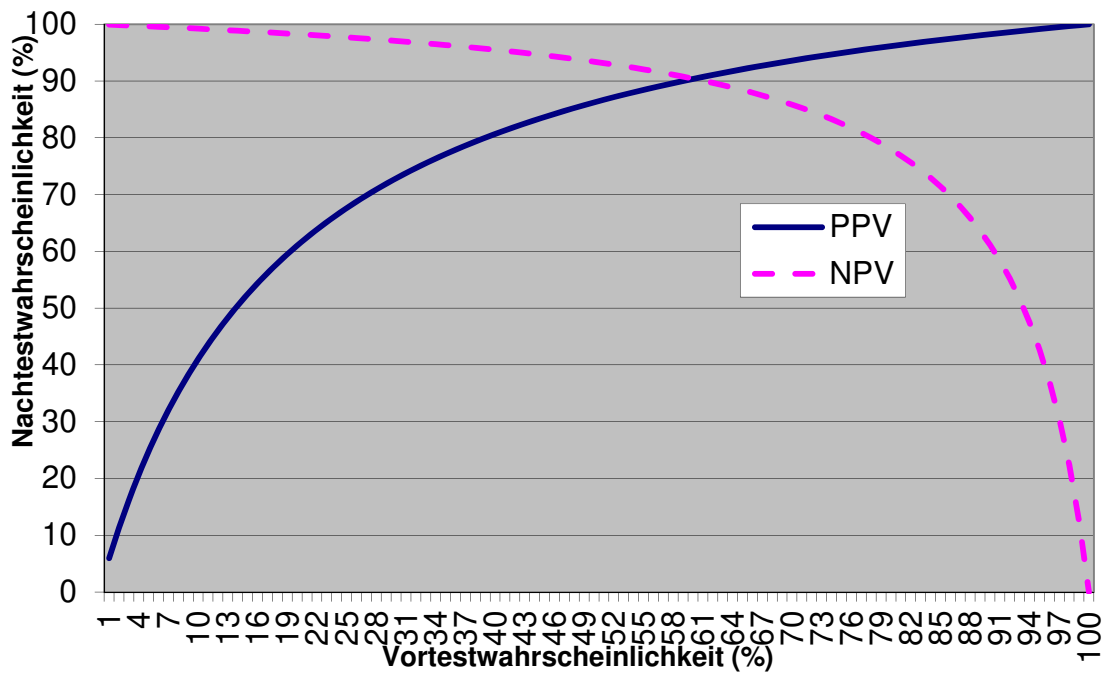


Abbildung 1. Positiv und negative prädiktive Werte für einen Test mit einer Sensitivität von 94% und Spezifität von 85% in Funktion aller möglicher Vortestwahrscheinlichkeiten im Bereich von 0-100%.